



УДК 617-089.844

## ЭФФЕКТЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ИНДОЛИЦИДИНА НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОЖИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

**В.А. ЛАЗАРЕНКО<sup>1</sup>**  
**Ю.Д. ЛЯШЕВ<sup>1</sup>**  
**Н.И. ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Курский государственный медицинский университет*

<sup>2)</sup> *Курская областная клиническая больница*

*e-mail: nickolya@yandex.ru*

В настоящем исследовании установлено, что локальная холодовая травма приводит к выраженным дистрофическим и некротическим изменениям всех слоев эпидермиса и дермы, прогрессирующим в динамике. Отмечены сосудистые нарушения: гиперемия, стаз и тромбоз сосудов, в месте воздействия холодового агента и прилежащих тканях.

Процессы репаративной регенерации эпителия, соединительнотканых волокон при холодовой травме замедлены. На 14-е сутки эксперимента полная эпителизация отсутствует.

Введение синтетического аналога индолицидина способствует предотвращению распространения альтеративных процессов в подлежащие и пограничные ткани. Это подтверждается обнаружением демаркационного вала уже на следующие сутки после травмы.

При применении исследуемого пептида процессы эпителизации и созревания новообразованного эпителия ускоряются. К 14-м суткам рана эпителизована, за исключением некоторых участков. В клеточном инфильтрате наблюдается динамическая смена гранулоцитарно-макрофагальной популяции фибробластами, что также подтверждает высокий темп регенерации.

Ключевые слова: холодовая травма, индолицидин, кожная регенерация.

Холодовая травма относится к разряду термических повреждений и может проявляться как общее охлаждение, так и как отморожение ограниченного участка тела, как правило, конечностей [9].

Частота местной холодовой травмы достигает 6-10%, что особенно актуально для регионов Сибири и Крайнего Севера [12]. В последнее время прослеживается четкая тенденция к увеличению числа пострадавших от холодовой травмы в регионах с умеренным климатом [5, 18]. Лечение пациентов с отморожениями на сегодняшний день является сложной и многоплановой медико-социальной проблемой [6, 7]. Оказание помощи в дореактивном периоде может быть максимально эффективно, вплоть до предотвращения некроза тканей. В позднем реактивном периоде врачам приходится сталкиваться уже с образовавшимся некрозом, возможностью его распространения, присоединения микробной инфекции, сепсиса, полиорганной недостаточности [15, 19, 20]. Одним из возможных путей решения этой проблемы является применение новой группы биологически активных веществ – антимикробных пептидов, синтезируемых преимущественно нейтрофилами и макрофагами [3]. Показано, что применение подобных пептидов оказывает положительные эффекты при инфицировании, стрессорном воздействии на организм [16, 21].

**Целью настоящей работы** явилось изучение влияния синтетического аналога природного антимикробного пептида индолицидина (Инд 21) на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей после нанесения локальной холодовой травмы.

### **Материалы и методы исследования.**

Работа выполнена на 88 крысах-самцах Wistar массой 180-200 г. 8 животных оставались интактными, остальным под эфирным наркозом моделировали отморожение с помощью металлической гирьки размером 3,5 x 3,0 см, которую предварительно охлаждали в жидком азоте, а потом прикладывали к депилированной коже спины крысы на 1 минуту [4]. Животные, подвергшиеся местной холодовой травме, были разделены на две группы: контрольную и опытную, по 40 особей в каждой.

Животных выводили из эксперимента спустя 1, 4, 7, 10 и 14 суток после нанесения отморожения.

Исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

Забор материала для гистологического изучения зоны повреждения осуществляли путем иссечения участка экспериментальных холодовых ран и прилежащих интактных тканей. Взятый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой по восходящим спиртам и заливкой в парафин по стандартной методике. Приготовленные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори.



При оценке гистологических срезов обращали внимание на выраженность воспалительной реакции, сроки появления грануляционной ткани, возникновение краевой эпителизации, а также структурную полноценность вновь образованного эпителия.

При морфометрическом исследовании использовали стереометрическую сетку Автандилова, содержащую 100 тест-точек [1, 2]. Проводили подсчет точек при увеличении  $\times 400$ , совпадающих с изучаемыми гистологическими структурами на срезе ткани, и по 10-15 полям зрения микроскопа определяли долю некротизированной ткани, баллонной дистрофии, а также долю поверхностного новообразованного эпителия и подлежащей рыхлой соединительной ткани (в процентах).

В работе использован синтетический аналог природного антимикробного пептида индолицидина. Крысам контрольной группы ежедневно в течение 5 суток после холодовой травмы внутрибрюшинно вводили 0,2 мл физиологического раствора, а животным опытной группы – синтетический аналог природного антимикробного пептида индолицидина (ООО «НПФ Верта», г. Санкт-Петербург) в дозе 100 мкг/кг в аналогичном объеме физиологического раствора. Животные, которых выводили из эксперимента на следующие сутки после холодовой травмы, получали 2 инъекции исследуемого пептида, крысы, которых выводили из эксперимента на 4-14 сутки – 5 инъекций. Анализ данных литературы указывает на высокую эффективность препарата при применении в указанной дозе [14]. Выбор Инд 21 объясняется его высокой антимикробной активностью, а также отсутствием побочных эффектов, присущих природному индолицидину.

Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров с помощью программы MS Office Excel 2012.

#### Результаты исследования.

В контрольной группе в первые сутки после отморожения в месте нанесения холодовой травмы кожа дна раны белесая с участками гиперемии, прилежащие ткани отечны, гиперемированы, струп отсутствует.

При микроскопии большинства срезов в месте воздействия холодового агента эпидермис на всем протяжении отслоен на уровне базальной пластинки эпидермиса или предельно истончен. Отмечается пикноз и лизис ядер многослойного плоского эпителия кожи. Выражен фибриноидный некроз соединительной ткани. Соединительнотканые волокна набухшие, разрыхлены. Дериваты кожи разрушены, волосяные фолликулы инфильтрированы полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ) и макрофагами. В верхней трети сетчатого слоя дермы отмечается незначительная клеточная инфильтрация, представленная преимущественно ПЯЛ и единичными лимфоцитами. В сетчатом слое дермы отмечено набухание соединительнотканых волокон и стенок сосудов. Гиподерма без видимых изменений.

Доля некротизированной ткани составила  $18,93 \pm 3,71\%$  (табл. 2). Отек выражен значительно, при этом волокна расслоены и располагаются на расстоянии друг от друга. В клеточной популяции преобладали гранулоциты и макрофаги ( $56,50 \pm 2,85\%$  и  $28,25 \pm 3,66\%$  соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

#### Клеточный состав инфильтрата зоны повреждения контрольной и опытных групп животных в различные сроки после отморожения, %

Показатели		Срок эксперимента				
		1 сутки	4 сутки	7 сутки	10 сутки	14 сутки
Фибробласты	Контрольная группа	4,13±0,61	5,17±0,95	15,25±2,54	21,75±3,56	25,13±3,37
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	5,63±0,63	6,57±0,43	27,00±1,90**	57,13±1,59**	56,25±2,18**
Гранулоциты	Контроль	56,50±2,85	61,88±1,98	32,00±4,49	30,75±2,39	28,75±1,64
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	53,13±1,88	60,29±1,67	22,25±1,45	20,38±1,19**	19,88±0,93**
Лимфоциты	Контроль	12,38±1,31	17,25±1,64	25,25±1,50	23,25±2,07	24,13±1,89
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	9,88±1,06	14,00±1,23	19,13±1,01**	13,38±1,35**	12,75±1,25**
Макрофаги	Контроль	28,25±3,66	15,13±2,17	26,25±3,31	24,38±2,67	22,00±1,72
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	31,13±2,21	18,86±2,42	33,13±3,03	10,25±1,01**	9,38±1,02**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с контрольной группой



Таблица 2

**Удельный объем тканей в зоне повреждения контрольной и опытных групп животных в различные сроки после отморожения, %**

Показатели		Срок эксперимента				
		1 сутки	4 сутки	7 сутки	10 сутки	14 сутки
Некротизирующая ткань	Контрольная группа	18,93±3,71	30,56±3,26	42,96±6,01	31,53±5,89	20,36±2,41
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	20,64±3,80	35,23±3,72	47,76±4,12	21,48±1,64	8,81±2,38**
Баллонная дистрофия	Контроль	4,23±0,98	8,86±3,61	13,58±4,20	7,08±1,00	2,10±0,39
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	0,48±0,23**	5,45±1,64	8,79±2,56	4,58±1,24	0,85±0,36*
Новообразованный эпителий	Контроль	-	-	1,22±0,63	5,47±2,48	12,07±0,94
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	-	-	3,32±1,49	13,16±2,51	19,97±1,06**
Рыхлая соединительная ткань	Контроль	-	-	0,87±0,43	1,36±0,43	3,14±0,78
	Группа, получавшая пептид в дозе 100 мкг/кг	-	-	1,57±0,72	4,21±0,96*	17,80±4,08**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с контрольной группой

В опытной группе, получавшей синтетический аналог индолицидина в дозе 100 мкг/кг, на первые сутки после холодовой травмы отмечаются менее выраженный отек и клеточная инфильтрация по сравнению с контрольной группой. Эпидермис также отслоен на всем протяжении воздействия холодового агента. Базальная мембрана «подчеркнута» полиморфно-ядерными лейкоцитами, инфильтрирующими сосочковый слой дермы. В сосочковом и сетчатом слоях волокна соединительной ткани набухшие и разрыхлены. В сетчатом слое прилежащих интактных тканей и клеточная инфильтрация, и отек выражены значительно, чем в месте воздействия термического агента. Также в пограничной области большинство сосудов расширены, среди них большинство полнокровны. В некоторых препаратах отмечали формирование демаркационного вала. Гиподерма значительно инфильтрирована ПЯЛ.

Уровень распространения баллонной дистрофии под действием Инд 21 был достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. В клеточном инфильтрате также преобладали гранулоциты и макрофаги.

В контрольной группе на четвертые сутки эксперимента отмечается отсутствие эпидермиса и фибринозно-лейкоцитарного струпа в месте нанесения травмы, на поверхности формируется гомогенный слой некротических масс. Выражены отек сетчатого слоя дермы и фибриноидный некроз соединительной ткани. Нарастает клеточная инфильтрация, обнаруживаются диффузно-очаговые инфильтраты из нейтрофилов. Источником клеток является, по-видимому, интактная кожа, клеточная инфильтрация которой более выражена. Увеличивалась распространенность баллонной дистрофии по сравнению с первыми сутками эксперимента. Признаков эпителизации нет. Множество единичных кровоизлияний в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Стенки сосудов, ядра эндотелиальных и мышечных клеток артерий в зоне повреждения пикнотичны, просветы содержат тромбы.

В пограничной области отмечаются выраженные некробиотические изменения клеток эпидермиса, отторжение рогового слоя. Соединительная ткань слоев кожи в состоянии мукоидного набухания. В эндотелиальных и мышечных клетках сосудов развиваются дистрофические изменения.

По сравнению с предыдущим сроком наблюдения увеличивается доля некротизированной ткани и распространение баллонной дистрофии. В клеточной популяции инфильтрата по сравнению с первыми сутками эксперимента увеличивается доля гранулоцитов и лимфоцитов. Снижается доля макрофагов до 15,13±2,17% (на 46,46%).

У животных, которым вводили исследуемый препарат, на четвертые сутки эксперимента наблюдаются: отек сетчатого слоя дермы, баллонная дистрофия, клеточная инфильтрация, представленная в основном макрофагами и нейтрофилами. На отдельных препаратах некротизированный эпидермис отторгается, сформирован демаркационный вал. Количество внутрикожных кровоизлияний меньше, чем в контроле. Отмечается значительная клеточная инфильтрация гиподермы. В пограничной области соединительная ткань сосочкового слоя отечна и разрыхлена, отдельные волокна сетчатого слоя фрагментированы.



По сравнению с первыми сутками эксперимента доля некротизированной ткани увеличивается на 70,68%, распространенность баллонной дистрофии на 1027,05%. Возрастает число гранулоцитов и лимфоцитов, снижается число макрофагов (на 39,41%).

На седьмые сутки эксперимента в контрольной группе отмечается некроз всех слоев кожи вплоть до гиподермы: волокна не дифференцируются друг от друга и составляют единый массив некротизированной ткани с включением множественных участков баллонной дистрофии и кровоизлияний небольшого объема. Вокруг зоны некроза сформирован демаркационный вал, представленный в основном сегментоядерными нейтрофилами. Пограничная зона интенсивно инфильтрирована ПЯЛ и макрофагами. Признаки краевой эпителизации «наполнением»: в зону повреждения под струпом вырастают небольшие участки пролиферирующего эпителия. В дерме пограничного слоя встречаются очаги мукоидного и фибриноидного набухания соединительнотканых волокон.

По сравнению с четвертыми сутками увеличивается объемная доля некротизированных тканей (на 40,55%), распространенность баллонной дистрофии (на 53,20%). Доля новообразованного эпителия и подлежащей рыхлой соединительной ткани минимальны. Клеточный инфильтрат практически в равной степени представлен гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Значительно возрастает количество фибробластов – на 195,16%.

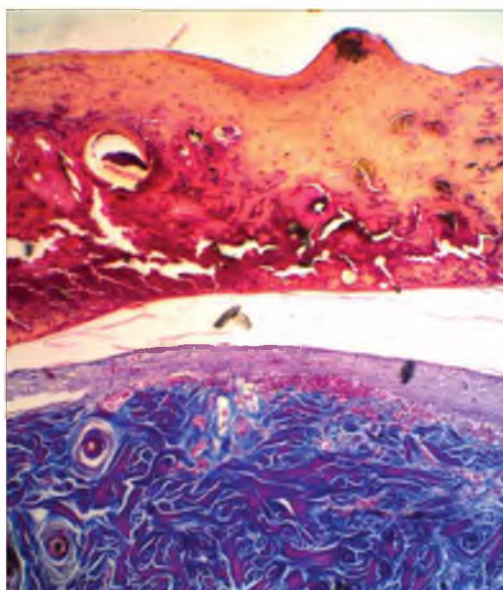
В опытной группе, получавшей Инд 21, сформирован некротический струп, представленный омертвевшими волокнами сетчатого слоя дермы. Во всех случаях участок некроза ограничен от гиподермы и интактной дермы выраженным демаркационным валом. Распространение баллонной дистрофии в толще некротизированной ткани и в месте прилегания интактной дермы значительное. Инфильтрация гиподермы выше, чем на предыдущих сроках наблюдения и по сравнению с контрольной группой, представлена в основном макрофагами и большим количеством фибробластов. Краевая эпителизация, подлежащая рыхлая соединительная ткань выражены незначительно. Новообразованные волокна тонкие. Источником фокусов регенерации являются сохранившиеся глубокие отделы волосяных фолликулов.

По сравнению с предыдущим сроком эксперимента увеличиваются доли некротизированной ткани (на 35,55%) и баллонной дистрофии (на 61,36%), уменьшается выраженность отека сетчатого слоя дермы. Доля новообразованного эпителия составила  $3,32 \pm 1,49\%$ , подлежащей рыхлой соединительной ткани –  $1,57 \pm 0,72\%$ . Клеточный инфильтрат представлен в основном макрофагами и фибробластами, доля которых возрастает по сравнению с четвертыми сутками эксперимента на 75,66% и 310,87% соответственно. Под влиянием Инд 21 доля фибробластов становилась достоверно выше ( $p < 0,01$ ), а лимфоцитов – достоверно ниже по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Доля гранулоцитов в клеточном инфильтрате снижается на 63,09% по сравнению с четвертыми сутками.

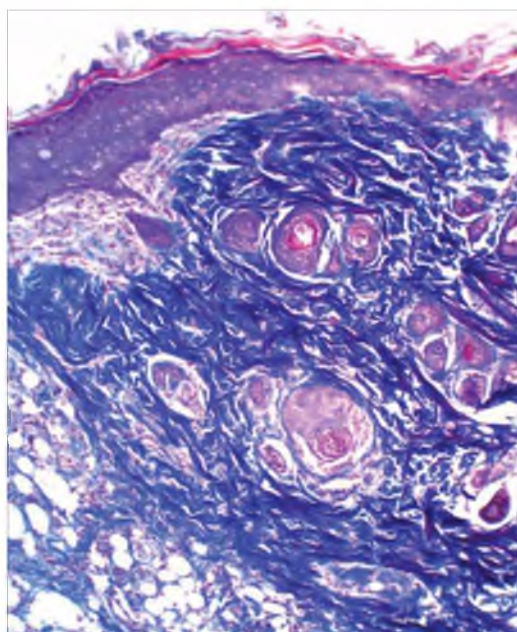
На десятые сутки эксперимента в контрольной группе отмечается отторжение некротического струпа на участках, прилежащих к интактной дерме. В центре раны струп фиксирован. Протяженность участков краевой эпителизации увеличивается. Новообразованный эпителий тонкий, слои в нем не дифференцируются, присутствуют включения в виде пузырей, содержащих коллоид. В подлежащей рыхлой соединительной ткани много фибробластов и макрофагов. В центре раны признаков эпителизации нет (рис. 1).

По сравнению с седьмыми сутками доля некротизированной ткани и распространенность баллонной дистрофии значительно снижаются. Увеличиваются объемные доли новообразованного эпителия и подлежащей рыхлой соединительной ткани (на 349,51% и 55,51% соответственно). В клеточной популяции инфильтрата по-прежнему преобладают гранулоциты ( $30,75 \pm 2,39\%$ ). Число гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов по сравнению с предыдущим сроком наблюдения незначительно снижается. Объемная доля фибробластов в клеточной популяции увеличивается на 42,62%.

У крыс, которым вводили аналог индолицидина, на десятые сутки эксперимента струп отторгается на большей площади раневого дефекта, доля новообразованного эпителия значительно выше по сравнению с контролем и предыдущим сроком наблюдения. Рыхлая соединительная ткань хорошо выражена и представлена фибробластами и небольшим количеством макрофагов (рис. 2).



*Рис. 1.* Препарат участка холодовой раны на 10 сутки после ожоговой травмы в контрольной группе. Окраска по Маллори, ув. 400. Отмечается «наползание» новообразованного эпителия (1) под струп (2). Подлежащая рыхлая соединительная ткань (3) выражено слабо. Волокна сетчатого слоя дермы (4) отечны



*Рис. 2.* Препарат участка холодовой раны на 10 сутки после ожоговой травмы в опытной группе. Окраска по Маллори, ув. 400. Выраженный слой новообразованного эпителия (1). Отсутствует фибрино-некротический струп. Значительно выражена подлежащая рыхлая соединительная ткань (2). Сохраняется отек волокон сетчатого слоя дермы (3)

Наряду со снижением доли некротизированных тканей и распространенности баллонной дистрофии, отмечается значительное увеличение доли новообразованного эпителия (на 296,18%) и подлежащей рыхлой соединительной ткани (на 167,80%). В зоне повреждения преобладают фибробласты, доля которых увеличивается на 111,57%, что достоверно выше контрольных значений ( $p < 0,01$ ) на данном сроке. Снижается количество макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов, их показатели достоверно ниже контрольных ( $p < 0,05$ ).

На четырнадцатые сутки эксперимента в контрольной группе фибрино-некротический струп не фиксирован, в срезах располагается над раной. Дно раны представлено новообразо-



ванным сетчатым слоем дермы (большое количество фибробластов, расположенных параллельно друг к другу и поверхности раны; тонкие изоморфные коллагеновые волокна). Увеличивается доля новообразованного эпителия, расположенного на рыхлой соединительной ткани и по периферии раны.

Снижается доля некротизированной ткани (на 35,41%), распространенность баллонной дистрофии (на 70,38%). Увеличивается объем новообразованного эпителия (на 120,50%) и подлежащей рыхлой соединительной ткани (на 130,71%). Увеличиваются доли фибробластов и лимфоцитов, количество гранулоцитов и макрофагов снижается.

В опытной группе, получавшей синтетический аналог индолицидина в дозе 100 мкг/кг, на данном сроке эксперимента в гистологической картине ран отмечают отторгшийся струп, небольшие неэпителизированные участки. Новообразованный эпителий располагался на подлежащей рыхлой соединительной ткани, представленной в основном фибробластами. Определяется толстый слой молодой соединительной ткани с большим количеством фибробластов и новообразованных сосудов. Имеются небольшие очаги отека молодой соединительной ткани. Новообразованный сетчатый слой дермы представлен тонкими изоморфными коллагеновыми волокнами и множеством фибробластов, расположенных параллельно друг к другу и к поверхности раны.

По сравнению с контрольными значениями доля некротизированной ткани и баллонной дистрофии достоверно ниже ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Доли новообразованного эпителия и рыхлой соединительной ткани продолжают увеличиваться, и являются достоверно выше ( $p < 0,01$ ) контрольных значений. В клеточной популяции преобладают фибробласты ( $56,25 \pm 2,18\%$ , достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ )). Количество макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов снижается до достоверно меньших значений по сравнению с контрольными ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение результатов.** При моделировании отморожения наблюдается развитие прогрессирующего некроза, распространяющегося на все слои кожи вплоть до гиподермы. Выражены дистрофические и некротические изменения всех слоев эпидермиса и дермы, склонные к нарастанию в динамике эксперимента. Отмечены сосудистые нарушения: гиперемия, стаз и тромбоз сосудов в месте воздействия холодого агента и прилежащих тканях.

Процессы репаративной регенерации эпителия, соединительнотканых волокон при холодной травме замедлены, персистируют некротические изменения. Формирование фибринозно-некротического струпа отмечено на 7-е сутки эксперимента. На этом же сроке отмечали формирование демаркационного вала, отграничивающего очаг некроза от прилежащих тканей.

Признаки эпителизации раны отмечаются с 7-х суток, созревание ее замедлено. К 14-м суткам эксперимента макроскопически рана выполнена созревающей грануляционной тканью, полная эпителизация отсутствует.

В клеточной популяции в первую неделю эксперимента преобладали различные по степени дифференцировки гранулоциты. К концу эксперимента практически в равных долях присутствовали гранулоциты, макрофаги, лимфоциты и фибробласты.

В группе, получавшей синтетический аналог индолицидина в дозе 100 мкг/кг, выявлены особенности реактивных изменений в области отморожения и течения процессов регенерации. На следующие сутки после травмы отмечается выраженная клеточная инфильтрация гиподермы, преимущественно ПЯЛ. На этом же сроке в некоторых препаратах присутствует демаркационный вал. К концу первой недели эксперимента поверхность раны покрывает оформленный фибринозно-лейкоцитарный струп, во всех препаратах присутствует выраженная зона демаркации с отграничением очага некроза. Эпителизация раны начинается с 7-х суток и протекает более интенсивно. Так, на 14-е сутки эксперимента рана эпителизирована, за исключением некоторых участков.

В клеточном инфильтрате наблюдается динамическая смена гранулоцитарно-макрофагальной популяции фибробластами, что также подтверждает высокий темп регенерации.

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о характере и динамике морфологических изменений, возникающих при отморожениях [7]. Развитие некротических и дистрофических поражений клеток связано, в первую очередь, с нарушением микроциркуляции в тканях при чрезвычайном холодовом воздействии [13], гипоксией, активацией перекисного окисления липидов, которое является универсальным механизмом развития тяжелых повреждений [10].

Показано, что ведущую роль в заживлении ран, в том числе и при холодовом воздействии, играют макрофаги, которые являются ключевым звеном межклеточного взаимодействия: нейтрофил-макрофаг-лимфоцит-фибробласт, благодаря которому не только происходит процесс очищения раны от некротизированных структур и инфекции, но и обеспечивается активация репаративных процессов, включая неоангиогенез [11].



Ранее показано, что индолицидин и его синтетические аналоги обладают иммуномодулирующим действием [3], повышают активность фагоцитирующих клеток [8]. По нашему мнению, стимуляция репаративных процессов при холодовой травме при введении Инд 21 связана с воздействием на макрофаги, активация которых сопровождается выделением биологических активных веществ, которые повышают функциональную активность фибробластов. Проявлениями активной регенерации в области раны у животных, получавших аналог индолицидина, являются: преобладание в инфильтрате фибробластов, ранняя эпителизация и формирование соединительной ткани.

Нами установлено в предыдущих исследованиях, что Инд 21 стимулирует заживление и ожоговых ран. Таким образом, представляется перспективным начало клинических исследований аналога индолицидина Инд 21 при лечении термических повреждений кожи.

#### **Выводы:**

1. Локальная холодовая травма приводит к развитию прогрессирующих альтеративных изменений и нарушениям микроциркуляции, что проявляется некрозом всех слоев кожи с вовлечением в процесс гиподермы и пограничной области. Процессы репаративной регенерации кожи замедлены.
2. Применение синтетического аналога индолицидина Инд 21 в дозе 100 мкг/кг обуславливает раннее начало и интенсивную эпителизацию ран. В клеточном инфильтрате наблюдается динамическая смена гранулоцитарно-макрофагальной популяции фибробластами.
3. Применение синтетического аналога индолицидина способствует ограничению распространения некротических изменений в глубокие слои кожи и пограничную зону за счет раннего формирования демаркационного вала.

#### **Литература**

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии: учебное пособие / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 238 с.
2. Автандилов, Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов – М.: Медицина, 1984. – 286 с.
3. Иммуномодулирующая активность антимикробных пептидов индолицидина и его структурных аналогов / Артамонов А. Ю. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С.101-104.
4. Изучение морфологических особенностей в тканях экспериментальных животных при моделировании холодовой травмы. / В. В. Бойко [и др.] // Вестник морфологии. – 2010. – № 16 (3). – С. 526-528.
5. Гостищев, В. К. Применение кожной пластики в гнойной хирургии / Раны и раневая инфекция: материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии» // В. К. Гостищев, К. В. Липатов, Е. А. Комарова – Ярославль. – 2007. – С. 89-93.
6. Хирургическая инфекция: руководство / под редакцией И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. – СПб.: Питер. – 2003. – 864 с.
7. Котельников, В. П. Отморожения / В. П. Котельников – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
8. Лазаренко, В. А. Влияние синтетического аналога индолицидина на фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов крови при термических ожогах / В. А. Лазаренко, Ю. Д. Ляшев, Н. И. Шевченко // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 2. – С. 10-12.
9. Маракуца, Е.В. Патогенетическое обоснование дифференцированной лечебной тактики при отморожениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Е.В. Маракуца. – М., 2010. – 24 с.
10. Активность антиоксидантных ферментов в ране при глубоких ожогах: бюллетень экспериментальной биологии и медицины / Е. В. Михальчик [и др.] – 2009. – № 6. – С. 696-699.
11. Пинегин, Б. В.,. Нейтрофилы: структура и функции / Б. В. Пинегин, А. Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.
12. Сизоненко, В. А. Холодовая травма: бюллетень ВСНЦ СО РАМН / В. А. Сизоненко – 2007. – № 4 (56). – С. 56.
13. Сизоненко, В. А. Изменения компонентов сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожениях нижних конечностей / В. А. Сизоненко, К. Г. Шаповалов, Е. Н. Бурдинский // Вестник хирургии. – 2008. – № 3. – С.67-68.
14. Взаимосвязь структура-активность в ряду аналогов антибактериального пептида индолицидина. I. Синтез и биологическая активность аналогов с увеличением амфипатичностью и повышенным общим положительным зарядом молекулы / М. П. Смирнова [и др.] // Биооргани. химия. – 2004. – Т. 30. – № 5. – С. 458-465.
15. Чирьев, А. И. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии / А. И. Чирьев, А. А. Чирьев. – Томск, 2003. – № 4. – С. 18-19.
16. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice / K. M. Aberg [et al.] // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117. – № 11. – P. 3339-3349.



17. Treating frostbite / S. Bilgic [et al.] // *Can Fam Physican.* – 2008. – № 54 (3). – P. 361-3.
18. Day, M. W. Frostbite / M. W. Day // *Nursing.* – 2008. – № 38 (1). – P. 72.
19. Frostbite and other problems of skin expose to cold / J.Hassi [et al.] // *Duodecim.* – 2005. – № 121 (4). – P. 454-61.
20. Jurkovich, G. J. Environmental cold-induced injury / G. J. Jurkovich // *Surg Clin North Am.* – 2007. – № 87 (1). – P. 247-6.
21. Interleukin-1 and defensins in thermoregulation, stress and immunity / E. A. Korneva [et al.] // *Annals of NY Acad.Sci.* – 1997. – Vol. 812. – P. 465-474.

## **EFFECTS OF THE SYNTHETIC ANALOGUE OF INDOLICIDIN ON REGENERATION OF SKIN AT LOCAL COLD INJURY**

It has been established in the present study that local cold injury leads to severe dystrophic and necrotic changes of all layers of the epidermis and dermis, progressing in the course. Vascular disorders are revealed: hyperemia, stasis and thrombosis, in the impact of cold agent action and surrounding tissues.

Reparative regeneration of the epithelium, connective tissue fibers in cold injury were slowed. Completed epithelialization is absent at the 14<sup>th</sup> day of experiment.

Injection of a synthetic analogue of indolitsidin helps prevent the spread of alterative processes in the subjects and the border tissue. This is confirmed by the revealing of the demarcation zone already on the next day after the injury.

In applying the test peptide processes of epithelialization and maturation of the newly formed epithelium were accelerated. Wound epithelization is almost completed, excepting for some areas, at the 14 day of experiment. Dynamic replacement of granulocyte-macrophage populations by fibroblasts were observed in the cellular infiltrate, which also confirms the high rate of regeneration.

Key words: cold injury, synthetic analogue of indolitsidin, skin regeneration.

**V.A. LAZARENKO<sup>1</sup>**

**YU.D. LYASHEV<sup>1</sup>**

**N.I. SHEVCHENKO<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2)</sup> *Kursk State Regional Hospital*

*e-mail: nickolya@yandex.ru*